



# PATENTSCHRIFT 152 786

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

			Int. Cl. 3
1) 152 786	(44)	09.12.81	3(51) C 07 D 261/14
			C 07 D 261/10
1) WP C 07 D / 223 507	(22)	26.08.80	

---

1) Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin, DD  
2) Willitzer, Horst, Dipl.-Chem.; Tonew, Marion, Dr.rer.nat.  
Dipl.-Biol., DD  
3) siehe (72)  
4) Erich Hultsch, AdW der DDR, Institute und Einrichtungen in  
Jena, Patentbüro, 6900 Jena, Beutenbergstr. 11

---

4) Verfahren zur Herstellung substituierter  
5-Amino-4-cyan-isoxazole

---

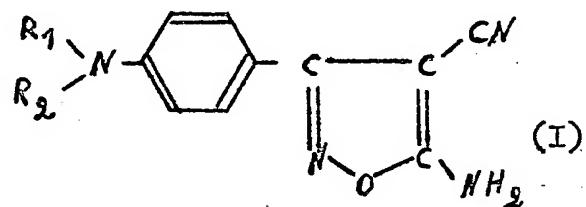
7) Die Erfindung bezieht sich auf die Synthese biologisch aktiver Verbindungen mit dem Ziel, insbesondere virostatisch wirksame Amino-4-cyan-isoxazole herzustellen. Die Aufgabe, ein Verfahren der Synthese einer großen Zahl 3-substituierter Derivate anzugeben, wurde erfindungsgemäß gelöst, indem die allgemeine Formel I, in der R<sub>1</sub> = Alkyl, substituiertes Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Aryl-CH=N- und R<sub>2</sub> = H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aralkyl oder Aryl bedeuten, durch Umsetzung substituierter Tricyanvinylverbindungen der allgemeinen Formel II, in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit Hydroxylamin erhalten werden. Die Reaktion wird in einem Dimethylformamid-Wasser-Gemisch unter Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Kaliumhydroxid, durchgeführt. Die Verbindungen zeigen virostatische Wirksamkeit. Die antivirale Wirkung wurde in vitro nach dem Agardiffusionsplaquehemmtest durchgeführt. Mögliches Anwendungsbereich ist die Chemotherapie viraler Erkrankungen.

## Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung substituierter 5-Amino-4-cyan-isoxazole

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter 5-Amino-4-cyan-isoxazole der allgemeinen Formel I,



in der  $R_1$  = Alkyl, substituiertes Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Aryl-CH=N- und  $R_2$ =H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aralkyl oder Aryl bedeuten.

## Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

5-Amino-isoxazole, die in 4-Stellung eine Nitrilgruppe tragen, wurden aus 5-Nitro-2-furfuryl-chloraldoxim mit Malonsäuredinitril und Natrium in Tetrahydrofuran erhalten. (a) J. MATSUMOTO und S. MINAMI, Chem. Pharm., 15, 1806 (1967), b) GEIGY CO., NL-Patent 66, 11 584 (Febr. 20, 1967), Chem. Abstr. 67, 64 386 (1967)).

Durch Umsetzung von Enoläthern des Benzoyl-malonsäure-dinitrils (A. DORNOW und H. TECKENBURG, Chem. Ber., 93, 1033 (1960)) oder von substituierten Ethoxymethylen-malonsäuredinitrilen (E. C. TAYLOR und E. E. GARCIA, J. org. Chem., 29, 2116 (1964)) oder von Dicyanketenacetalen (W. J. MIDDLETON und V. A. ENGELHARDT, J. Amer. Chem. Soc., 80, 2829 (1958)) oder von Acylketen-S.S.- oder Acylketen-S.N-acetalen (W. D. RUDORF und

M. AUGUSTIN, J. prakt., 320 (4), 585-599 (1978)) mit Hydroxylamin wurden in 3-Stellung substituierte 5-Amino-4-cyan-isoxazole erhalten.

#### Ziel der Erfindung

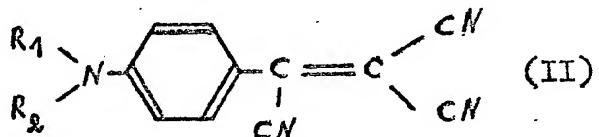
Die Erfindung stellt sich das Ziel, 3-substituierte 5-Amino-4-cyan isoxazole herzustellen.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren anzugeben, mit dem auf einfache Weise eine große Zahl in 3-Stellung substituierte Derivate der 5-Amino-4-cyan-isoxazole synthetisiert werden können.

Außerdem wird angestrebt, daß die hergestellten Verbindungen virostatische Wirksamkeit besitzen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß in der Weise gelöst, daß man die substituierten Tricyanvinyl-Verbindungen der allgemeinen Formel II,

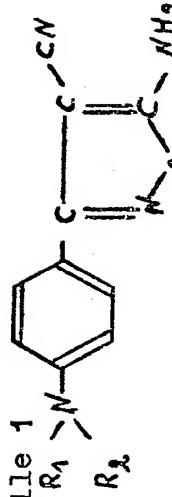


in der  $R_1$  = Alkyl, substituiertes Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Aryl-CH=N- und  $R_2$  = H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aralkyl oder Aryl bedeuten, in einem Lösungsmittelgemisch, vorzugsweise in einem Dimethylformamid-Wasser-Gemisch, mit Hydroxylamin reagieren läßt. Die gebildeten Isoxazole der Formel I werden durch Zugabe von Wasser aus der Reaktionslösung abgeschieden.

Die verfahrensgemäß hergestellten Verbindungen sind neu und zeigen antivirale Wirksamkeit, z. B. gegen Mengo-, Coxsackie B<sub>1</sub>- und Vaccinia-Virus.

Die antivirale Testung der Substanzen wurde in vitro nach dem Agardiffusionsplaquehemmtest (E. TONEW, M. TONEW, Zbl. f. Bakteriologie I. Abt. Orig. Band 211, 437-44 (1969)) und dem Virusertragshemmtest (M. TONEW, E. KLIMKE, Chemotherapy 20, 650-654 (1977)) durchgeführt.

Tabelle 1



Agardiffusionsplaquehemmtest

Hemmung des  
infektiösen  
Virusertra-  
ges

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Virus	Testkonz.	Radius (mm)	Hemmhoft	Toxischer Hof	in %
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Vaccinia	10 mcg/ml	13	40		
H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Vaccinia	10 mcg/ml	10	8		
H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Mengo	5 mM/l	2		5	98,5
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	Mengo	5 mM/l	4		5	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	Mengo	5 mM/l	4	1		
		Coxsackie B1	5 mM/l	3	2		
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Mengo	5 mM/l	3	3		99,8
H	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH=N-	Mengo	5 mM/l	2	0		
H	O-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH=N-	Mengo	5 mM/l	3	0		

1 \* 6

223507

### Ausführungsbeispiele

Die praktische Ausführung des Verfahrens wird an folgenden Beispielen erläutert:

#### 1. 5-Amino-3-(p-methylamino-phenyl)-4-cyan-isoxazol

2,36 g (0,01 Mol) N-Methyl-p-tricyanvinyl-anilin werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und eine wäßrige Lösung von 6,9 g (0,1 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 5,6 g (0,1 Mol) Kaliumhydroxyd zugefügt. Nach dem Stehen über Nacht wird durch Zugabe von Wasser das ausgefallene Kaliumchlorid gelöst und durch weitere Zugabe von Wasser das 5-Amino-3-(p-methyl-amino-phenyl)-4-cyan-isoxazol auskristallisiert. Es werden 1,8 g = 84 % d. Th. farblose Kristalle erhalten, die nach Umkristallisation aus Ethanol bei 238° bis 240° schmelzen.

#### 2. 5-Amino-3-(p-ethyl-amino-phenyl)-4-cyan-isoxazol

4,44 g (0,02 Mol) N-Ethyl-p-tricyanvinyl-anilin werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und eine wäßrige Lösung von 6,9 g (0,1 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 5,6 g (0,1 Mol) Kaliumhydroxyd zugefügt. Nach dem Stehen über Nacht wird durch Zugabe von Wasser das ausgefallene Kaliumchlorid gelöst und durch weitere Zugabe von Wasser das 5-Amino-3-(p-ethyl-amino-phenyl)-4-cyan-isoxazol auskristallisiert. Es werden 4,2 g = 91 % d. Th. farblose Kristalle erhalten, die nach Umkristallisation aus Ethanol bei 232° bis 233° schmelzen.

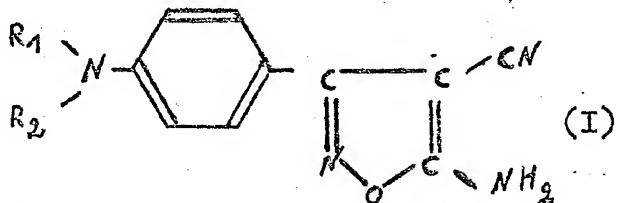
#### 3. 5-Amino-3-p-(β-hydroxyethyl-amino)-phenyl-4-cyan-isoxazol

2,38 g (0,01 Mol) N-Hydroxyethyl-tricyanvinyl-anilin werden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und eine wäßrige Lösung von 6,9 g (0,1 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 5,6 g (0,1 Mol) Kaliumhydroxyd zugefügt. Nach dem Stehen über Nacht wird durch Zugabe von Wasser das ausgefallene Kaliumchlorid gelöst und durch weitere Zugabe von Wasser das 5-Amino-3-p-(β-hydroxyethyl-amino)-phenyl-4-cyan-isoxazol auskristallisiert. Es werden 2,7 g = 55 % d. Th. farblose Kristalle erhalten, die sich nach Umkristallisation aus Ethanol beim langsamen Erhitzen ohne eigentlichen Schmelz-

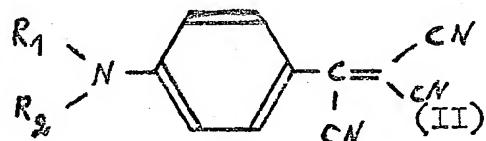
punkt allmählich zersetzen, jedoch beim Auflegen auf die 180 °C vorgeheizte Heizplatte des Heiztischmikroskops sofort schmelzen.

## Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von substituierten 5-Amino-4-cyan-isoxazolen der allgemeinen Formel I,



in der  $R_1$  = Alkyl, substituiertes Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Aryl-CH=N- und  $R_2$  = H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aralkyl oder Aryl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man die substituierten Tricyanvinyl-Verbindungen der allgemeinen Formel II



in der  $R_1$  und  $R_2$  die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, in einem Lösungsmittelgemisch, vorzugsweise in einem Dimethylformamid-Wasser-Gemisch, mit Hydroxylamin reagieren läßt und dann aus der Reaktionslösung durch Zugabe von Wasser die substituierten Isoxazole der Formel I zur Abscheidung bringt.